



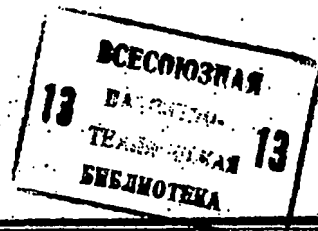
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1238732** **A3**

(51) **4 C 07 D 223/16**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



(21) 3513948/23-04

(22) 25.11.82

(31) 325249

(32) 27.11.81

(33) US

(46) 15.06.86. Бюл. № 22

(71) Смитклайн Бекмэн Корпорейшн (US)

(72) Роберт Майкл Демаринис, Джэкоб

Пол Хибл и Вильям Дэвид Мэтьюс (US)

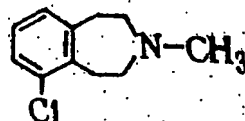
(53) 547.891.2.07(088.8)

(56) Патент США № 3752892,

кл. 424-244, 1973.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 6-ХЛОР-3-МЕТИЛ-
-2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-1Н-3-БЕНЗАЗЕПИНА
ИЛИ ЕГО ГИДРОХЛОРИДА

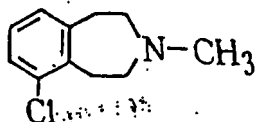
(57) Способ получения 6-хлор-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазепина формулы



или его гидрохлорида, отличающийся тем, что 2-хлор-N-(2-хлорэтил)-1-метилбензолэтанамин подвергают циклизации в расплаве хлористого алюминия и хлористого аммония при 175°C с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде гидрохлорида.

(19) **SU** (11) **1238732** **A3**

Изобретение относится к получению нового соединения, а именно 6-хлор-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазепина формулы



или его гидрохлорида, обладающих антигипертензивным действием.

Цель изобретения — разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Пример. Смесь 125 г (0,73 моль) 0-хлорфенилуксусной кислоты, 155 г (1,3 моль) тионилхлорида и 2-3 капли диметилформамида в 1500 мл толуола перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Толуол выпаривают при пониженном давлении до получения масла, которое растворяют в 200 мл метиленхлорида. Этот продукт по каплям добавляют к раствору 165 г (2,2 моль) N-метиламиноэтанола в 1 л метиленхлорида. После завершения добавления раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Органический раствор промывают водой, разбавленной соляной кислотой и насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают до получения 2-хлор-N-(2-оксиэтил)-N-метилбензол-ацетамида в виде твердого кристаллического вещества с т. пл. 77°C.

К 400 мл 1 М раствора борана в тетрагидрофуране по каплям добавляют раствор 43 г вышеуказанного амида в 350 мл тетрагидрофурана со скоростью, достаточной для поддержания медленного кипения с обратным холодильником. После завершения добавления раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают в ледяной бане и тщательно обрабатывают разбавленной соляной кислотой для разложения избытка борана. Основную часть растворителя удаляют в вакууме и остаток нагревают на паровой бане в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляют 300 мл воды и экстрагируют эфиром. Водный слой подщелачивают, добавляя 40%-ную гидроокись натрия и экстрагируя эфиром. Объединенные щелочные экстракты промывают водой и насыщенным хлористым

натрием, сушат и выпаривают до получения 2-[(2-хлорфенил)]этил(метиламино)этанола.

Суспензию 36 г (0,173 моль) пятихлористого фосфора в 300 мл метиленхлорида обрабатывают по каплям раствором 37 г (0,173 моль) 2-(2-хлорфенил)этил(метиламино)этанола в 150 мл метиленхлорида. После завершения добавления полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, выпаривают досуха и разделяют между разбавленной соляной кислотой и эфиром. Водный слой подщелачивают, добавляют 10%-ную гидроокись натрия и тщательно экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой и насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом магния и фильтруют. В результате добавления насыщенного раствора эфирного хлористого водорода получают твердый осадок, который выделяют фильтрованием, промывают эфиром и сушат до получения 2-хлор-N-(2-хлорэтил)-1-метилбензолэтанамингидрохлорида с т. пл. 110°C.

К смеси 41,5 г (0,155 моль) вышеуказанного хлорэтанамингидрохлорида и 6,26 г (0,117 моль) аммонийхлорида добавляют 41 г безводного хлористого алюминия. Реакционная смесь становится гомогенной, расплавляется и выделяется тепло. Смесь помещают в масляную баню, которую нагревают до 175°C и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют дополнительное количество (20 г) хлористого алюминия и полученную смесь нагревают еще 30 мин. Добавляют окончательную порцию (41 г) хлористого алюминия и реакционную смесь нагревают 20 ч. Охлаждают ее до 140°C и выливают в 3 л ледяной воды, содержащей 300 мл концентрированной соляной кислоты, и перемешивают в течение 15 мин. 60 г натрийкалийтетрата добавляют и перемешивают до получения раствора. Его подщелачивают 40%-ной гидроокисью натрия, дважды экстрагируют эфиром и объединенные экстракты промывают водой и насыщенным хлористым натрием, высушивают и уменьшают объем наполовину. После добавления раствора насыщенного эфирного хлористого водорода получают твердый осадок, который собирают, промывают эфиром и высушивают до получения белого твердого продукта.

После кристаллизации из смеси метанол - этилацетат получают 6-хлор-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазепин-гидрохлорид с т. пл. 268-170°C.

Антигипертензивная активность полученного соединения продемонстрирована *in vivo* следующим образом.

Самцов крыс (весом 300-450 г) анестезировали бревиталом натрия, в бедренную вену и артерию вводили канюли. Канюли вводили подкожно для того, чтобы они находились в спинно-крестцовой области с каждой стороны, и закрепляли на месте деревянными зажимами. Этим крысам давали возможность прийти в сознание после того, как их помещали в небольшую клетку для животных. Артериальную канюлю соединяли с датчиком для постоянной записи кровяного давления и сердечных сокращений. Препараты вводили либо орально через *gavage* или внутривенно через канюлю в бедренную вену со скоростью 0,06 мл/мин.

Описанный тест проводят как на крысах с нормальным, так и с повышенным давлением. ДОСА-солью гипертензивных крыс готовят из самцов крыс. Крыс в возрасте приблизительно шесть недель слегка анестезировали эфиром и подкожно имплантировали 25 мг таблетки деоксикортикостеронацетата в левую спинно-крестцовую область. Спустя шесть дней вто-

рую таблетку имплантировали в правую спинно-крестцовую область. Крыс держали на нормальном лабораторном рационе, однако вместо воды давали пить 1%-ный солевой раствор. Крыс выдерживали на солевой питьевой воде в течение 22-24 дней.

В табл. 1 приведены результаты воздействия 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1Н-3-бензазепина на кровяное давление после внутривенного введения как нормотензивным так и гипертензивным крысам.

Данные табл. 1 показывают, что хотя 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1Н-3-бензазепин оказывает незначительное воздействие на диастолическое кровяное давление у нормотензивных крыс, он приводит к заметному снижению диастолического кровяного давления как у ДОСА-солью гипертензивных, так и спонтанно гипертензивных крыс. Кроме того, сравнение 0,5 и 1,0 мг/кг доз показывает, что антигипертензивное действие связано с дозой.

Действие орального введения 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1Н-3-бензазепина на кровяное давление у ДОСА-солью гипертензивных крыс также было определено.

В табл. 2 приведены результаты этого теста.

Т а б л и ц а 1

Тип крыс	Диастолическое кровяное давление, мм рт. ст.		
	До введения препарата	Снижение КД при введении внутривенно препарата, мг/кг	
		0,5	1,0
Нормотензивные (контроль) (Sprague-Dawley) n=4	95±7	6±2	13±1
Гипертензивные Doca-Salt (n=4)	135±5	27±3	33±4
Нормотензивные (контроль) (Wistar-Kyoto) n=4	115±3	7±3	10±2
Спонтанно гипертензивные (n=7)	167±3	33±7	46±2

П р и м е ч а н и е. n - количество крыс.

Т а б л и ц а 2

Доза (орально), мг/кг	Среднее артериальное давление, ммрт. ст.		Снижение КД, мм рт. ст.
	До введения препарата	После вве- дения пре- парата	
2	148+11	131+2	17+3
5	160+7	127+5	35+4
10	167+8	99+4	68+8

Редактор Н. Кистулинец Составитель И. Бочарова
Техред И. Верес Корректор М. Пожо

Заказ 3311/61 Тираж 379 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4